

412
Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

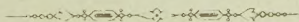
Lane Medical Library

Beitrag
zur Kenntniss der Wirkung
des
Acetylchloralcyanhydrin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

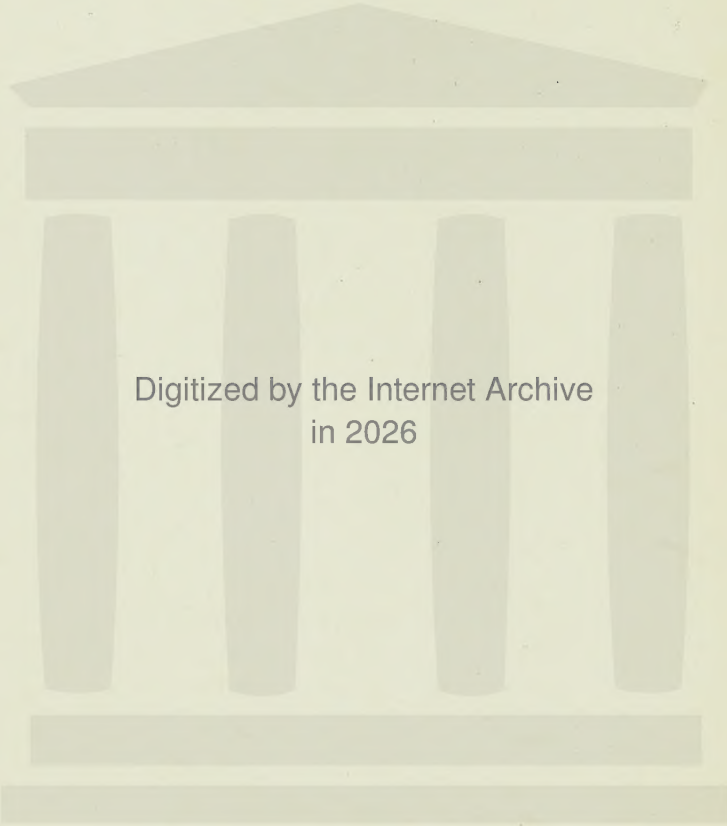
vorgelegt von

Franz Landgraff,
approb. Arzt aus Helmstedt (Braunschweig).



Kiel, 1896.

Druck von A. F. Jensen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntniss der Wirkung
des
Acetylchloralcyanhydrin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Franz Landgraff,
approb. Arzt aus Helmstedt (Braunschweig).



Kiel, 1896.

Druck von A. F. Jensen.

No. 26.

Rectoratsjahr 1896/97.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt: Dr. **Werth,**
z. Z. Dekan.

Meiner teuren Mutter

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

In dem hiesigen Institute wurde im letzten Jahre die Wirkung des Chloralcyanhydrin auf Tiere geprüft und dabei festgestellt, dass dieses Gift relativ stärker wirkt, als entsprechende Gaben von Cyankalium. Dieses unerwartete Ergebnis der Versuchsreihen forderte zu einer Fortsetzung der Untersuchung auf.

A. Pinner & F. R. Fuchs haben 1877 zur Kenntnis des Chloralhydrat chemische Untersuchungen ausgeführt und bei dieser Gelegenheit durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Chloralcyanhydrin das Acetylderivat des letzteren dargestellt, das sie in rhomboëdrischen grossen Krystallen erhielten, die schon bei 31° zu einer farblosen Flüssigkeit schmelzen, deren Siedepunkt bei 208° C. liegt. Schon bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet der Körper, auch reizen die Dämpfe die Augen heftig zu Thränen; in Wasser fast unlöslich, werden die Krystalle leicht von Alkohol, Äther und Chloroform gelöst. Verdünnte Alkalien wirken in der Kälte kaum ein, concentrirte zerlegen dagegen die Substanz, in der Kälte nur sehr langsam, schneller aber beim Kochen in Essigsäure und Chloralcyanhydrin.

Schon damals wurde in der betreffenden Abhandlung ein von Munk an einem Kaninchen ausgeführter Versuch mitgeteilt. Das Protokoll darüber lautet also:

»Ein mittelgrosses Kaninchen erhielt eine subkutane Injektion von 0,5 ccm einer 10 %igen Lösung der Verbindung in verdünntem Weingeist. Nach 7 Minuten hatten die Blutgefässe der Ohren sich stark erweitert, nahmen aber nach längerer Zeit, ohne dass weitere Erscheinungen sich zeigten, ihre normalen Verhältnisse wieder an, so dass nach 45 Minuten eine zweite Injektion von 0,25 ccm der Lösung gemacht wurde. Wiederum trat nach 7 Minuten starke Erweiterung der Blutgefässe ein und eine allmähliche Verlangsamung der Respiration. Nach 19 Minuten sinkt das Tier auf den Tisch, dann tritt innerhalb 2 Minuten Krampf der Nackenmuskeln

ein, das Tier fällt auf die Seite, und sogleich geraten die vordern, dann auch die hintern Extremitäten und Schwanz in Tetanus. Wenige Minuten später hat der Tetanus aufgehört, die Blutgefäße der Ohren sind wieder eng, die Zahl der Respirationen ist in den letzten 20 Minuten von 144 auf 64 gesunken. Nun nimmt innerhalb der nächsten 75 Minuten (bis zum Tode) die Zahl der Respirationen ganz allmählich bis auf 0 ab. Dabei werden innerhalb der ersten 25 Minuten noch Reflexe vom Schwanz, innerhalb der ersten 35 Minuten Reflexe von der Cornea erhalten, 45 Minuten vor dem Tode tritt bei der Respirationsfrequenz von 22 Maulsperrre auf.

Die sofort nach dem Tode ausgeführte Sektion (die Temperatur im rectum war auf 34° gesunken) ergab, dass das Herz regelmässig, wenn auch schwächer schlägt. Die Pulsschläge haben sich während der Dauer des Versuches überhaupt nicht wesentlich geändert.

Merkwürdigerweise ist das genannte Acetylderivat bisher nicht weiter an Tieren geprüft worden, obwohl die von Munk beobachteten Unterschiede zwischen seiner Wirkung und der Wirkung der Muttersubstanz dazu auffordern mussten. Herr Professor Dr. Falck forderte mich, als ich ihn um ein Thema zu einer Doktordissertation bat, auf, mich an einer solchen Untersuchung zu beteiligen. Zur Untersuchung wurde eine Probe des Giftes benutzt, die Herr Professor A. Pinner bereitwilligst zur Verfügung gestellt hatte. Die erhaltenen schönen Krystallmassen wurden in etwa 50 % igem Spiritus gelöst, den betreffenden Tieren subkutan beigebracht.

Nachdem durch verschiedene Untersuchungen festgestellt war, dass das Gift beim Stehen in der Lösung unter Auftreten von Blausäure und Essigsäure gespalten wurde, wurde die zu den Versuchen notwendige Menge der Lösung täglich frisch hergestellt.

1. Versuche an Kaninchen.

Tabelle 1.

Nummer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
1	1650	40	24,24	Lähmung, Krampf und Tod nach $4\frac{1}{2}$ m.
2	1870	29,5	15,78	» » » » » $98\frac{1}{2}$ m.
3	1890	28,3	14,97	» » » » »
4	1970	28	14,21	» » Opisthotonus.
5	1910	25,4	13,30	» » » » »
6	1880	23,3	12,39	» » » » »
7	1980	21,8	11,01	» » » » »
8	3330	33,3	10	» » » » »
9	2000	19	9,5	» » » » »
10	2750	24,8	9,02	» » » » »
11	1410	12,1	8,58	Wirkung?
12	2310	18,4	7,98	Keine Wirkung.
13	2460	18,4	7,5	» » » » »
14	2540	17,79	7	» » » » »
15	2910	17,42	5,99	» » » » »

1. Versuch.

Weibliches, 1650 g schweres Kaninchen.

- 10h 52m: Einspritzung von 40 mg Acetylchloralecyanhydrin.
 53m: 9 Atmungen in 5 Secunden. Pupillen mittel, Ohren schwach injiciert.
 54m: 15 Atm. in 10 Sec.
 54 $\frac{3}{4}$ m: 17 Atm. in 10 Sec. Ohren stark injiciert.
 55 $\frac{1}{2}$ m: 18 Atm. in 10 Sec.
 55 $\frac{3}{4}$ m: 13 Atm. in 5 Sec.
 56m: Fällt zur Seite.
 56 $\frac{1}{4}$ m: Opisthotonus.
 56 $\frac{1}{2}$ m: Nachlass, Erschlaffung. Keine Atmung mehr. — Trotz künstlicher Atmung, die einige Minuten lang unterhalten wurde, kehrte die natürliche Atmung nicht wieder. —

Sektion: Herz stark kontrahiert.

2. Versuch.

Weibliches, 1870 g schweres Kaninchen.

- 9h 39m: Einspritzung von 29,5 mg Acetylchloralcyanhydrin.
 40¹/₄m: 13 Atm. in 5 Sec. Pupillen eng, Ohren schwach injiziert.
 43m: 14 Atm. in 5 Sec. Ohren stark injiziert.
 45¹/₄m: 17 Atm. in 5 Sec. Sitzt zusammengekauert, Pupillen mittelgross.
 47¹/₄m: 14 Atm. in 5 Sec. Ist sehr unruhig, liegt dann langgestreckt, Kopf aufgestützt, zur Seite.
 48m: 7 Atm. in 5 Sec., sehr erschwert. Krampfes Muskel-schwirren im Vorderkörper, darauf im Hinterkörper und in den Schwanzmuskeln.
 48³/₄m: 10 Atm. in 15 Sec., sehr erschwert mit Maulöffnen, Pupillen weit.
 52m: 15 Atm. in 15 Sec. Der Muskelkrampf hat sehr nachgelassen.
 53¹/₄m: 10 Atm. in 15 Sec. Liegt völlig erschlaft und reaktionslos.
 56¹/₂m: 7 Atm. in 15 Sec., sehr erschwert mit weitem Maulöffnen. — In der nächsten Zeit wechselt die Tiefe und Zahl der Atemzüge ziemlich erheblich, um die Zahlen 6 und 10 Atm. in 15 Sec.
 11h 7m: 9 Atm. in 15 Sec.
 11m: 7 Atm. in 15 Sec.
 13¹/₂m: 8 Atm. in 15 Sec. Gleich darauf Opisthotonus.
 17¹/₂m: Tod.

4. Versuch.

Weibliches, 1970 g schweres Kaninchen.

- 9h 49m: Einspritzung von 28 mg Acetylchloralcyanhydrin.
 50m: 8 Atm. in 5 Sec. Pupillen eng.
 52m: 10 Atm. in 5 Sec. Ohren stark injiziert, Pupillen mittelgross.
 53m: 11 Atm. in 5 Sec. Fällt zur Seite. Der Kopf wird plötzlich zunächst zu der Brust, dann in den Nacken zurückgeschlagen. Opisthotonus mit unterdrückter Respiration bis 54m andauernd.
 55¹/₄m: 12 Atm. in 15 Sec.

9h 55³/₄m: 13 Atm. in 10 Sec. Bald darauf krampfes Schwirren der Muskeln.

59m: 7 Atm. in 15 Sec. Liegt völlig erschlaft. — Dieser Zustand dauert längere Zeit an, dann erholt sich das Tier wieder.

5. Versuch.

Weibliches, 1910 g schweres Kaninchen.

9h 40m: Einspritzung von 25,4 mg Acetylchloralcyanhydrin.

41¹/₄m: 12 Atm. in 5 Sec.

44m: 10 Atm. in 5 Sec. Ohren stark injiziert.

46m: 14 Atm. in 5 Sec. Streckt sich aus.

47m: 16 Atm. in 5 Sec.

48¹/₂m: 15 Atm. in 5 Sec. Geht taumelnd.

49m: 14 Atm. in 5 Sec., sehr angestrengt. Starkes Muskelschwirren.

49³/₄m: Die Hinterbeine werden jetzt krampfes steif ausgestreckt.

50¹/₂m: 13 Atm. in 5 Sec.

51¹/₄m: 25 Atm. in 15 Sec. Das Muskelschwirren ist fast erloschen.

54¹/₂m: 18 Atm. in 15 Sec., zum Teil mit Maulaufreissen.

56³/₄m: 8 Atm. in 15 Sec.

10h 1m: 13 Atm. in 30 Sec. Völlig erschlaft.

3m: 8 Atm. in 30 Sec.

6m: 7 Atm. in 30 Sec.

9m: 13 Atm. in 60 Sec., sehr oberflächlich.

10m: 13 Atm. in 60 Sec.

11m: 16 Atm. in 60 Sec.

12m: 38 Atm. in 60 Sec.

12³/₄m: 10 Atm. in 15 Sec.

17m: 12 Atm. in 15 Sec.

27m: 16 Atm. in 15 Sec.

33m: 15 Atm. in 15 Sec. Nimmt Bauch-Brustlage ein. Hebt bald darauf den Kopf wieder.

11h 40m: 13 Atm. in 10 Sec. Sitzt wieder gut.

12h 18m: 11 Atm. in 5 Sec. Erholt sich wieder.

Unsere gesamten Beobachtungen zusammenfassend, können wir die Wirkung des Giftes also schildern: Nach ganz kleinen

Giftmengen, wie sie in den Versuchen 12--15 benutzt worden sind, konnte eine schnell vorübergehende, schwache Injektion der Ohrgefässe wahrgenommen werden. Erst bei dem 11. Versuche trat deutliche Wirkung des Giftes ein: bald nach der Einspritzung schien die Fortbewegung des Tieres behindert, die Atmung erschwert. Das Tier nimmt Bauch-Brustlage ein, fällt zur Seite und bleibt mit krampfhaft nach hinten gestreckten Beinen so liegen; die Atmung wird langsamer, erfolgt zum Teil mit weitem Maulaufreissen, während die Pupillen stark erweitert sind. Nachdem dieser Zustand 10—20 Minuten angedauert, bessert sich die Atmung, das Tier macht zunächst erfolglose Versuche, sich aufzurichten, setzt sich dann wieder auf, läuft schwerfällig und schwankend und erholt sich nach einiger Zeit wieder. — Höhere Gaben wirken im allgemeinen analog, nur mit dem Unterschiede, dass vor dem Zusammensinken deutlich eine Beschleunigung der Atmung hervortrat und ferner bei dem zur Seite liegenden Tiere lebhaftes Schwirren einzelner Muskelgruppen für einige Minuten wahrnehmbar war. — Die bei dem 4. Versuche angewandte Gabe rief statt des Muskelschwirrens Tetanus hervor, während wieder die Gaben, die bei dem 2. und 3. Kaninchen benutzt worden waren, nur zu dem heftigen, krampfartigen Schwirren Anlass gaben. Im allgemeinen zog sich mit der Grösse der Gabe auch das Stadium der Erholung ungemein hin, so dass Stunden verflossen, bis das Tier wieder seine Muskeln in normaler Weise gebrauchen konnte. Auch die minimal letale Gabe führte erst nach längerer Zeit zum Tode, der bei dem Tiere des zweiten Versuches nach kurz vorher vorausgegangenem Opisthotonus eintrat. Dem gegenüber ist zu betonen, dass eine allerdings erheblich grössere Gabe des Giftes dem Leben des ersten Tieres schon nach ganz kurzer Zeit ein Ende setzte, nachdem ein tetanischer Anfall vorausgegangen war.

Wie in der Einleitung erwähnt, hat Munk bereits einen am Kaninchen ausgeführten Versuch veröffentlicht; der wörtlich mitgeteilte Bericht steht nur zum Teil mit dem im Einklang, was wir bei unseren Tieren beobachtet haben. Leider ist ein genauer Vergleich der Angaben von Munk mit unseren Feststellungen deshalb unmöglich, weil das Gewicht des benutzten Tieres nicht angegeben wurde. Munk sah auch Erweiterung der Ohrgefässe, krampfartige Affektionen, Tetanus, Herabsetzung der Atmungsthätigkeit, Reaktionslosigkeit eintreten und er giebt an, dass das Tier

ohne Krampf, lange Zeit nach der Einspritzung endete. Wir sahen auch den Tod nach Benutzung der minimalen Gabe nach über $1\frac{1}{2}$ Stunden eintreten, aber dem Tode ging ein tetanischer Krampf unmittelbar voraus und es führte eine erheblich grössere Gabe ungemein schnell blausäureartig zum Ende.

Die vorstehend gegebene Schilderung der Wirkung unseres Giftes ist mit der Wirkung der reinen Blausäure resp. des Cyankalium zunächst zu vergleichen. Letztere Gifte rufen bei Kaninchen Erweiterung der Ohrgefässe, frequente, laut hörbare Atmung, unbeholfenes Springen, krampfartige Bewegungen, allgemeinen Krampf. Tetanus resp. klonische Krämpfe, Schwimmbewegungen etc. hervor und bei minimal letalen Gaben den Tod, $3\text{--}5\frac{1}{4}$ Minuten nach der Vergiftung.

Vergleicht man aufmerksam die Schilderung der Wirkung beider Gifte, dann kommt man mehr und mehr zu der Überzeugung, dass beide Substanzen **qualitativ in gleicher Weise einwirken** und dass nur zeitlich in dem Verlauf der Vergiftungen bedeutendere Unterschiede hervortreten können, wenn man minimal letale Gaben berücksichtigt: denn während die Bläusäure schon nach wenigen Minuten das Leben beendet, tritt nach unserm Acetylderivat der Tod erst circa 100 Minuten später ein.

Wir stellten durch unsere Versuche fest, dass 15,78 mg Acetylchloralcyanhydrin für 1000 g Körpergewicht, dem Kaninchen in spirituöser Lösung beigebracht, genügen, um das Leben des Tieres zu beenden, sowie, dass circa 90,1 % jener Gabe Opisthotonus hervorrufen, während circa 57 % krampfartige und lähmungsartige Erscheinungen im Gefolge haben.

2. Versuche an Mäusen.

Tabelle 2.

Numer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
16	18,028	0,9	49,91	Lähmung, Krampf und Tod nach 84 $\frac{1}{4}$ m.
17	14,565	0,66	45,57	» » » » » 138 m.
18	19,65	0,85	43,26	» » » » » 48 $\frac{1}{2}$ m.
19	16,64	0,61	36,81	» » » » » 23 m.
20	15,465	0,54	34,76	» » » » » 102 $\frac{1}{2}$ m.
21	16,163	0,52	31,94	» » » » » 26 m.
22	18,496	0,59	31,76	» » » » » 102 $\frac{1}{2}$ m.
23	16,237	0,49	30,02	
24	18,48	0,55	29,53	
25	18,056	0,51	28,38	
26	19,766	0,55	27,61	
27	20,242	0,52	25,51	
28	19,64	0,46	23,55	
29	16,342	0,38	23,47	
30	20,415	0,425	20,82	
31	21,31	0,413	19,38	
32	19,768	0,236	11,94	
33	20,28	0,225	11,095	
34	19,603	0,21	10,84	Keine Wirkung.
35	19,354	0,18	9,15	

16. Versuch.

18,028 g schwere Maus.

- 8h 38m: Einspritzung von 0,9 mg Acetylchloralcyanhydrin.
 40m: 22 Atm. in 5 Sec.
 41 $\frac{1}{4}$ m: 18 Atm. in 5 Sec.
 42 $\frac{1}{4}$ m: Zwischendurch tiefe Inspirationen. Stützt den Kopf.
 44 $\frac{1}{4}$ m: Starke Reaktion auf Geräusche.
 47 $\frac{1}{4}$ m: 16 Atm. in 5 Sec. Bleibt zur Seite liegen.
 49m: 10 Atm. in 5 Sec.
 50m: 22 Atm. in 15 Sec., unregelmässig.
 55m: 13 Atm. in 15 Sec. Reaktionslos.
 9h 3m: 15 Atm. in 15 Sec. Krampfzuckungen der Pfoten.
 11m: 14 Atm. in 15 Sec. Leichte Zuckungen der Hinterbeine.

- 9h 15¹/₄m: Etwas stärkere krampfge Bewegungen bei jeder Inspiration.
- 19m: 12 Atm. in 15 Sec. Stärkere dyspnoische Zuckungen, die in der nächsten Zeit mehrfach hervortreten.
- 35m: 10 Atm. in 15 Sec.
- 45m: 8 Atm. in 15 Sec.
- 51m: 7 Atm. in 15 Sec., mit Maulöffnen.
- 58¹/₂m: 6 Atm. in 30 Sec., unregelmässig, sehr oberflächlich.
- 10h 3³/₄m: 6 Atm. in 60 Sec.
- 1¹/₂m: Schwache Zuckungen der Vorderpfoten.
- 2m: Sehr oberflächliche Inspirationen. Geringe Zuckungen des Hinterbeins.
- 2¹/₄m: Tod.
- 3¹/₂m: Herz schlägt noch 10 mal in 5 Sec.
- 7m: Herz schlägt noch 5 mal in 5 Sec.
- 10m: Herz schlaff, zuckt noch schwach.

17. Versuch.

14,565 g schwere Maus.

- 9h 33¹/₂m: Einspritzung von 0,66 mg Acetylchloralecyanhydrin.
- 35¹/₂m: 24 Atm. in 5 Sec. Läuft schwerfällig.
- 36¹/₄m: Kopf gestützt.
- 37m: 14 Atm. in 5 Sec. Bleibt zur Seite liegen, reagiert auf Geräusche.
- 46m: 11 Atm. in 5 Sec., mit Öffnen des Maules.
- 51m: 14 Atm. in 10 Sec. Reagiert nicht mehr.
- 57m: 26 Atm. in 30 Sec., sehr unregelmässig.
- 10h 3m: 31 Atm. in 15 Sec.
- 7m: 25 Atm. in 10 Sec.
- 8m: 13 Atm. in 5 Sec.
- 11h 43m: 14 Atm. in 5 Sec. Liegt noch immer gelähmt da.
- 49m: 6 Atm. in 30 Sec.
- 51¹/₂m: Zuckungen der Vorderpfoten. Tod.
- 54m: Herz schlägt noch 4 mal in 10 Sec.

Sektion: Herz schlaff; Darm mit grossen Mengen flüssiger Massen strotzend gefüllt.

20. Versuch.

15,465 g schwere Maus.

- 3h 52¹/₂m: Einspritzung von 0,538 mg Acetylchloralecyanhydrin.

- 3h 53 $\frac{1}{2}$ m: 21 Atm. in 5 Sec. Läuft schwerfällig.
 54 $\frac{1}{4}$ m: 23 Atm. in 5 Sec. Stützt den Kopf.
 55m: 20 Atm. in 5 Sec.
 56m: 17 Atm. in 5 Sec.
 4h 3m: 15 Atm. in 5 Sec. Bleibt zur Seite liegen, reagiert
 auf Geräusche.
 15m: 10 Atm. in 5 Sec.
 24m: 9 Atm. in 5 Sec.
 38m: 13 Atm. in 5 Sec., sehr oberflächlich.
 5h 3m: 11 Atm. in 5 Sec.
 29 $\frac{1}{4}$ m: 16 Atm. in 5 Sec., sehr oberflächlich, kaum wahr-
 nehmbar.
 31m: 13 Atm. in 5 Sec.
 34 $\frac{1}{4}$ m: 6 Atm. in 10 Sec., sehr unregelmässig.
 35m: Schwache Zuckungen. Tod. Herz schlaff.

Die bei unsern Mäusen hervorgetretene Wirkung kann also geschildert werden.

Kleinste, eben noch wirksame Mengen des Giftes bedingen zunächst schwerfälliges Fortbewegen, Nachschleifen des Hinterteils, Aufstützen des Kopfes, Beibehalten der Seitenlage, kurzum verschiedene Zeichen einer schwächenden, lähmenden Wirkung, neben der noch, zum Teil recht stark ausgeprägt, eine lebhaftere Reaktion auf Geräusche wahrgenommen werden konnte. — Mit Zunahme der Giftmenge wurde auch die Atmung stärker beeinflusst; zunächst konnte man bei lebhafter Atemthatigkeit vertiefte Inspirationen nachweisen, später nahm die Zahl der Atemzüge und ihre Regelmässigkeit erheblich ab. Lange Zeit konnte das Tier in diesem Zustande verweilen, um sich dann nach und nach wieder zu erholen, zunächst den Kopf zu heben, dann sich schwerfällig vorwärts zu bewegen etc. — Fast letal müssen die Giftmengen wirken, wenn krampfartige Bewegungen im Verlauf der Vergiftung hervortreten sollen: Schwaches krampfartiges Zucken der Beine, sowie einzelner Körpermuskeln konnten dann in einzelnen Versuchen schon bald nach der Einspritzung, bei andern Tieren wieder erst im spätern Verlauf beobachtet werden, Erscheinungen, die zum grössten Teil im Zusammenhange standen mit der gestörten Atmung. Letale und über-letale Gaben führten bei den Versuchen 16—22

nach wechselnd langer Zeit zum Tode, schwankend zwischen 23 und 138 Min.

Zum Vergleich führe ich hier die Wirkungen an, die durch Cyansalze bei Mäusen hervorgerufen werden: lähmungsartige Erscheinungen (Trägheit der Bewegungen, Aufstützen des Kopfes etc.), erhöhte Schreckhaftigkeit, krampfige Bewegungen, klonische Krämpfe, tonischer Krampf und Tod 3—6 $\frac{1}{4}$ Min. nach der Vergiftung.

Wenn sich auch bei dem Vergleich der Wirkung beider Gifte eine grosse Übereinstimmung nicht bestreiten lässt, so muss doch hier betont werden, dass dennoch auch in einer Beziehung ein Unterschied sogar ziemlich stark sich bemerklich macht: Schon mittlere Gaben der Cyansalze rufen bald nach der Vergiftung recht schwere krampfige Bewegungen hervor, während entsprechende Dosen unseres Giftes nur lähmend wirken; auch durch grössere Dosen des Acetylderivates konnten nur schwache, krampfige Bewegungen ausgelöst werden, die wir als indirekte Giftwirkung bezeichnen dürfen, abhängig von der Störung der Atmung.

Auch der Ablauf beider Vergiftungen ist zeitlich verschieden, denn während die Maus durch Cyansalze im Verlaufe weniger Minuten getötet wird, umfasst die Vergiftung durch unser Gift einen Zeitraum von 23—138 Min.

Durch unsere Versuchsreihe wurde festgestellt, dass eine Gabe von 31,76 mg Acetylchloralecyanhydrin für 1000 g Körpergewicht genügt, um das Leben zu beenden, und dass erst 93 % dieser Gabe krampfige Erscheinungen, dagegen 34,9 % schon Lähmungen hervorruft.

3. Versuche an Tauben.

Tabelle 3.

Numer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
36	339	18,07	53,30	Erbrechen nach 10 $\frac{1}{2}$ m, Lähmung, Krampf und Tod nach 24 $\frac{1}{4}$ m.
37	329	13,09	39,79	Lähmung, Krampf und Tod nach 10 $\frac{1}{2}$ m.
38	391	13,7	35,04	» » » » » 11m.
39	372	8,8	23,66	Erbrechen nach 3m, Lähmung, Krampf und Tod nach 11 $\frac{1}{4}$ m.
40	312	7	22,436	Lähmung, Krampf und Tod nach 44 $\frac{1}{2}$ m.
41	335	6,8	20,298	Erbrechen nach 5 $\frac{1}{2}$ m, Lähmung, Krampf und Tod nach 26 $\frac{3}{4}$ m.
42	402	7,7	19,154	» » 12m.
43	346	6,2	17,92	» » 3 $\frac{3}{4}$ m, 2mal in 1m, Lähmung.
44	395	7	17,74	» » 3 $\frac{1}{2}$ m, 4 » » 51 $\frac{1}{2}$ m, »
45	344	5,81	16,88	» 3 $\frac{1}{4}$ m, 5 » » 13m.
46	324	5,16	15,93	4m 1mal.
47	385	5,53	14,37	» » 7 $\frac{1}{2}$ m, 3 » » 4 $\frac{1}{4}$ m.
48	451	4,80	10,63	6m, 5 » » 7 $\frac{1}{4}$ m.
49	343	2,67	7,79	6 $\frac{1}{2}$ m, 6 » » 7 $\frac{1}{4}$ m.
50	450	2,58	5,74	» » 12 $\frac{3}{4}$ m, 2 » » 1m.
51	362	2,03	5,60	Keine Wirkung.
52	357	1,94	5,42	
53	362	1,84	5,09	
54	380	1,84	4,85	
55	385	1,48	3,83	

40. Versuch.

312 g schwere Taube.

- 9h 45m: Einspritzung von 7 mg Acetylchloralecyanhydrin.
 47m: 11 Atm. in 10 Sec.
 48m: Setzt sich.
 48 $\frac{1}{2}$ m: 9 Atm. in 10 Sec.; Schwankt.
 50m: Der Kopf wird stark in den Nacken zurückgebeugt, das Tier überschlägt sich und fällt zur Seite.
 52m: 10 Atm. in 10 Sec., mit Schnabelöffnen.
 55m: 11 Atm. in 10 Sec., sehr angestrengt.
 10h 6 $\frac{1}{2}$ m: 15 Atm. in 10 Sec., sehr erschwert. Hin und wieder

krampfes Flügelschlagen und Ausbreiten der Schwanzfedern.

- 10h 8 $\frac{1}{4}$ m: 9 Atm. in 5 Sec.
 11m: 10 Atm. in 10 Sec.
 13m: 10 Atm. in 15 Sec.
 15 $\frac{1}{4}$ m: 17 Atm. in 30 Sec.
 28m: 17 Atm. in 30 Sec. Gleich darauf krampfes Flügelschlagen, die Beine krampflich nach hinten gestreckt, die Schwanzfedern ausgebreitet.
 29m: Krampf der Schwanzmuskulatur.
 29 $\frac{1}{4}$ m: Tod.

42. Versuch.

402 g schwere Taube.

- 11h 35m: Einspritzung von 7.7 mg Acetylchloralceyanhydrin.
 36m: 9 Atm. in 5 Sec.
 37m: 14 Atm. in 10 Sec.
 42 $\frac{1}{2}$ m: 16 Atm. in 10 Sec.
 47m: Erbrechen; setzt sich.
 48 $\frac{1}{4}$ m: 12 Atm. in 10 Sec. Schnabel etwas geöffnet, das Tier schwankt.
 52m: 10 Atm. in 10 Sec., sehr angestrengt.
 54m: 10 Atm. in 15 Sec., laut hörbar.
 58m: 8 Atm. in 15 Sec., sehr unregelmässig.
 59m: 6 Atm. in 15 Sec.
 12h 5 $\frac{1}{4}$ m: Längere Atempause.
 7m: 12 Atm. in 15 Sec. Zwischendurch längere Atempausen von über 5 Sec. Dauer auf der Höhe der Inspiration.
 14m: 10 Atm. in 15 Sec., noch immer sehr unregelmässig.
 22m: Zwischendurch wieder eine längere Atempause.
 27 $\frac{1}{2}$ m: 8 Atm. in 10 Sec.
 28m: Nimmt halbsitzende Stellung ein.
 47m: 9 Atm. in 10 Sec.
 54m: Steht wieder.
 1h 0m: 8 Atm. in 10 Sec. Erholt sich wieder.

47. Versuch.

385 g schwere Taube.

- 10h 7 $\frac{1}{2}$ m: Einspritzung von 5,53 mg Acetylchloralceyanhydrin.

Eine Minute lang wurden mehrfach 7 Atm. in 5 Sec. nachgewiesen.

- 10h $7\frac{3}{4}m$: 6 Atm. in 5 Sec.
 $8m$: 6 Atm. in 5 Sec.
 $8\frac{1}{4}m$: 7 Atm. in 5 Sec.
 $8\frac{1}{2}m$: 7 Atm. in 5 Sec.
 $8\frac{3}{4}m$: 9 Atm. in 5 Sec.
 $9m$: 10 Atm. in 5 Sec.
 $9\frac{1}{4}m$: 10 Atm. in 5 Sec.
 $9\frac{3}{4}m$: 11 Atm. in 5 Sec.
 $10m$: 10 Atm. in 5 Sec.
 $14m$: 6 Atm. in 5 Sec.
 $15m$, $16\frac{1}{2}m$, $19\frac{1}{4}m$: jedes Mal Erbrechen.
 $36\frac{1}{4}m$: 12 Atm. in 5 Sec.
 $50m$: 4 Atm. in 5 Sec.
11h $40m$: 3 Atm. in 5 Sec. Erholt sich wieder.

49. Versuch.

343 g schwere Taube.

- 9h $32m$: Einspritzung von 2,67 mg Acetylchloralecyanhydrin.
 $33m$: 7 Atm. in 5 Sec.
 $34m$: 9 Atm. in 5 Sec.
 $38m$: 4 Atm. in 5 Sec.
 $38\frac{1}{2}m$, $40\frac{1}{2}m$, $41\frac{3}{4}m$, $43m$, $44m$, $45\frac{3}{4}m$: jedes Mal Erbrechen.
 $47\frac{1}{4}m$: 7 Atm. in 10 Sec.
10h $4m$: 6 Atm. in 10 Sec. Erholt sich wieder.

Auch hier sei zunächst die Wirkung des Giftes zusammenhängend geschildert.

Kleinste, aber noch deutlich wirksame Gaben veranlassten bald nach der Einspritzung eine geringe Beschleunigung der Atmung und den typischen Brechanfall, der besonders mit Zunahme der Giftmenge im Laufe der nächsten Zeit sich mehrfach einstellen konnte. Auch die Atmungsbeschleunigung trat bei Gebrauch grösserer Gaben, wie man aus dem Protokolle des 47. Versuches ersieht, unmittelbar nach der Einspritzung ziemlich stark ausgeprägt hervor. — Erheblich grössere Mengen mussten appliciert werden, um stärkere Störungen im Verhalten des Tieres hervor-

treten zu lassen: Die Taube geht alsdann turzelnd umher, sie setzt sich nieder, die Atmungszahl geht herab, die Atmung selbst erfolgt sehr erschwert, häufiger mit Öffnen des Schnabels; in verschiedenen Versuchen steigerte sich die Atmungsstörung bis zu längeren Atempausen, ein Verhalten, das durch das Protokoll des 42. Versuches anschaulich gemacht wird. War die Gabe aletal, so konnte das Stadium der Atemstörung, der Lähmung, längere Zeit andauern, dann erfolgte wieder Ansteigen der Atemzahl, das Tier nahm bald darauf halbsitzende Stellung ein, stand einige Zeit später wieder schwankend, um sich dann vollständig zu erholen. — Erst die letalen Gaben fügten als neue Erscheinung den Krampf hinzu, der nach Benutzung der grössern Dosen schon wenige Minuten nach der Einspritzung derart hervortrat, dass bei dem Tiere der Kopf maximal nach dem Rücken zurückgebeugt wurde, und die Taube sich schliesslich unter krampflichem Flügelschlagen rückwärts überschlug; die minimal letale Gabe dagegen bedingte nur eine schwache, krampfliche Affektion, die dem Tode kurz vorausging. Letzterer trat nach Gebrauch der kleinen Gaben circa 26—44 Min. nach der Einspritzung des Giftes ein.

Zum Vergleiche führe ich zunächst hier an, dass durch Cyansalze bei der Taube hervorgerufen werden: Beschleunigung der Atmung, Erbrechen, Schwäche, starke krampfliche Bewegungen und Tod $3\frac{1}{4}$ —8 Min. nach der Vergiftung. Man ersieht aus diesen Angaben, dass im grossen und ganzen das von uns untersuchte Acetylderivat dieselben Erscheinungen hervorruft, wie die Cyansalze; trotzdem können wir nicht so ohne weiteres behaupten, dass qualitativ Übereinstimmung zwischen beiden Giften herrsche; findet man doch, wenn man die Protokolle über die verschiedenen Versuche an Tauben mit einander vergleicht, dass ein nicht ganz unerheblicher Unterschied zwischen beiden Giften gemacht werden muss, soweit die Krampfwirkung in Betracht kommt: Die Blausäure ist doch ein Krampfgift, von dem schon mittlere Gaben starke direkte Krämpfe hervorrufen, während das Acetylderivat in entsprechenden Dosen nur lähmend wirkt. Schwache, krampfliche Wirkungen dyspnoischer Art gingen bei Gebrauch der minimal letalen Gabe dem Tode unmittelbar voraus, und erst über-letale Gaben verursachten bald nach der Einspritzung einen stärkeren Krampf. Wir kommen später auf diese Verhältnisse nochmals zurück.

Auch zeitlich unterscheiden sich beide Vergiftungen von einander. Die Blausäure tötet schon in wenigen Minuten, während die Tötungs-Dosis des Acetylderivates erst nach knapp einer halben Stunde das Leben beendet.

Aus unserer Versuchsreihe ergibt sich, dass 20,298 mg Acetylchloralecyanhydrin für 1000 g Körpergewicht Tauben zu töten vermag, sowie dass circa 87 % jener Gabe lähmungsartige Erscheinungen, circa 28 % Erbrechen und Beschleunigung der Atmung hervorrufen.

Zum Schlusse seien die drei Versuchsreihen im Zusammenhange besprochen.

Wie bereits oben bemerkt, erleidet das Gift, in verdünnt spirituöser Lösung, bei deren Hinstehen eine Spaltung der Art, dass sowohl Blausäure, als freie Essigsäure nachweisbar wird. Mit Rücksicht hierauf musste man erwarten, dass das Gift blausäureähnlich wirke, und in der That haben die am Ende jeder Versuchsreihe geführten Vergleiche zwischen der Wirkung unserer Substanz und der Wirkung der Blausäure ergeben, dass jedenfalls eine sehr grosse Ähnlichkeit zwischen beiden Giften darin besteht, dass sie fast die gleichen Erscheinungen hervortreten lassen. Es wurde aber zugleich darauf hingewiesen, dass doch wieder in einzelnen Punkten beide Gifte verschieden einwirken. Ganz besonders auffallend machte sich ein Unterschied bemerklich bei Taube und Maus, bei denen nach Gebrauch der Cyansalze starke direkte Krampferscheinungen beobachtet werden können, während das Acetylderivat auf die Taube nur schwach krampfartige Wirkungen hat, auf die Maus so gut wie garnicht mehr. Zur Erklärung dieser Unterschiede könnte man den Umstand heranziehen, dass gleichzeitig mit der Blausäure aus dem Acetylderivat Essigsäure in Freiheit gesetzt wird und die Einwirkung dieser vielleicht krampfmildernd wirke. Ausser dieser Erklärung kann aber noch eine andere gegeben werden, die unserer Ansicht nach sogar den Vorzug verdient. Wir mussten, da das Acetylchloralecyanhydrin in Wasser fast absolut unlöslich ist, dieses Gift in verdünnt alkoholischer Lösung den Tieren einführen. Zweifellos wird der verdünnte Alkohol in dem Körper der Tiere resorbiert

und, abhängig von der benutzten Gabe, bestimmte Wirkungen entfalten, die zu der Wirkung des Giftes hinzutreten können, aber auch ihr entgegenwirken können. Letzteres darf man wohl annehmen bezüglich der krampferregenden Wirkung der Blausäure. Der Alkohol wirkt krampfmildernd und verzögert resp. verhindert geradezu die krampfige Wirkung der abgespaltenen Blausäure.

Dass eine solche Gegenwirkung nicht ganz bestritten werden kann, dürfte auch noch aus dem Inhalte der Tabelle 4 hervorgehen, in der die von uns festgestellten Gaben bezogen sind auf die für Kaninchen, Maus und Taube bestimmte Tötungs-Dosis.

Tabelle 4.

	Kaninchen:		Maus:		Taube:	
	Blausäure als:		Blausäure als:		Blausäure als:	
	Cyan-Kalium und Natrium. Mittel.	Acetylchloralcyanhydrin.	Cyan-Kalium und Natrium Mittel.	Acetylchloralcyanhydrin.	Cyan-Kalium und Natrium. Mittel.	Acetylchloralcyanhydrin.
Tod	100	100	100	100	100	100
Opisthotonus .	57,8	90,1	—	—	—	—
Krampf	45,3	57,2	54,7	93	58,3	100
Lähmung . . .	45,3	57,2	43,3	34,9	55,5	87,4
Erbrechen . . .	—	—	—	—	33,5	28,3
Beschleunigung der Atmung .	—	—	—	—	32	28,3

Vergleichen wir die einzelnen Zahlenpaare mit einander, so bemerken wir, dass ganz besonders bezüglich der krampfigen Erscheinungen relativ viel grössere Gaben des Acetylderivates beigebracht werden mussten, als von den Cyansalzen. Bezüglich der lähmenden Wirkung darf man vielleicht aus der Tabelle folgern, dass bei den kleinsten Tieren, den Mäusen, vielleicht auch eine Addition der Wirkung des Giftes und des Lösungsmittels eingetreten ist. Weiteres ist aus dem Inhalte dieser Tabelle wohl kaum zu folgern.

Auch der **zeitliche** Ablauf der Vergiftung durch das Acetylderivat deutet darauf hin, dass es im Körper der Tiere nach und nach zerlegt wird unter Abspaltung von Blausäure; wirkt doch die Blausäure, die wir fertig gebildet in Form der Cyansalze in den Körper eingeführt, viel stürmischer auf den Organismus ein, während die Blausäurewirkung unseres Giftes nur nach längerer Zeit zum Tode führt.

Wichtiger noch, als das eben Besprochene, ist der Vergleich unserer drei Versuchsreihen in **quantitativer** Beziehung, der ermöglicht wird unter Benutzung des Inhalts der 5. Tabelle, in welche die von uns festgestellten Gaben unseres Giftes aufgenommen wurden, und ferner die bei früheren Untersuchungen erhaltenen Werte der Blausäure.

Tabelle 5.

	Blausäure als Cyan-Kalium und -Natrium. Mittel. a.	Gabe in mg	entsprechend Blausäure mg b.	b. in % von a.
Kaninchen.				
Tod	1,883	15,78	1,972	104,73
Opisthotonus	1,088	14,21	1,777	163,28
Krampf	0,853	9,02	1,128	132,15
Lähmung	0,853	9,02	1,128	132,15
Maus.				
Tod	4,377	31,76	3,971	90,72
Krampf	2,395	29,53	3,692	154,2
Lähmung	1,501	11,095	1,387	91,76
Taube.				
Tod	2,395	20,298	2,538	105,94
Krampf	1,396	20,298	2,538	181,85
Lähmung	1,330	17,74	2,218	166,7
Erbrechen	0,803	5,74	0,717	89,3
Beschleunigte Atmung	0,766	5,74	0,717	93,6

Die wichtigsten Ergebnisse unserer Berechnungen sind in dem 5. Stab der Tabelle enthalten.

Vergleichen wir zunächst für die drei Tierarten die Gaben, durch die der Tod bedingt wird, so finden wir im grossen und ganzen eine recht gute Übereinstimmung für Kaninchen und Tauben, zwei Prozentwerte (104,7 und 105,9), die dahin gedeutet werden können, dass das Acetylchloralcyanhydrin in der That in dem Masse tödend wirkt, in dem aus ihm in dem Körper Blausäure abgespalten werden kann; ist doch der Unterschied zwischen der

Rechnung und unserm Befunde von 5 resp. 6 % als innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler liegend, anzusehen. Grösser schon ist der Unterschied bezüglich des an der Maus erhaltenen Ergebnisses, doch dürfte auch hier wohl die gleiche Erklärung zulässig sein. — Ähnliches gilt wohl auch noch bei der Maus für die lähmende Wirkung, bei der Taube für Erbrechen und beschleunigte Atmung. Bedeutende Unterschiede machen sich bemerklich bei allen drei Tieren, wenn wir die Krampf erregenden Gaben heranziehen, die alle erheblich höher liegen, als dem Blausäure-Gehalte des Giftes entspricht, ein Befund, der auch wieder uns veranlassen wird, daran zu denken, dass der Alkohol, als Lösungsmittel benutzt, der Krampf erregenden Wirkung der Blausäure entgegengearbeitet hat.

Alles zusammenfassend, kommen wir somit zu dem Schluss-ergebnis, dass das Acetylchloralcyanhydrin entsprechend wirkt der in ihm enthaltenen Menge Blausäure, dass aber diese Wirkung nur langsam, in dem Masse hervortreten kann, wie das Gift in dem Körper des Tieres gespalten wird.

Zum Schlusse erfülle ich noch die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck für die freundliche Überlassung und gütige Unterstützung der vorliegenden Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Franz Landgraff, Sohn des Rektors Hermann Egidius Landgraff und dessen Ehefrau geb. Schmidtman, ev.-lutherischer Konfession, wurde geboren am 22. September 1868 zu Uslar a. Solling (Provinz Hannover). Ich besuchte zunächst die Bürgerschule, sodann von Ostern 1879 bis Ostern 1888 das Gymnasium zu Wolfenbüttel. Nach dem Tode meines Vaters verbrachte ich noch $1\frac{1}{2}$ Jahre auf dem Gymnasium zu Helmstedt, das ich im Herbst 1889 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Dann wandte ich mich dem Studium der Medizin zu und besuchte die Universitäten zu Göttingen und Kiel. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 24. Februar 1892 in Göttingen. Das Staatsexamen vollendete ich am 4. April 1896 in Kiel, ebendasselbst bestand ich am 18. April 1896 das Examen rigorosum. Das erste Diensthalbjahr mit der Waffe absolvierte ich vom 1. April bis 1. Oktober 1890 beim 1. Bataillon des 2. Hessischen Infanterie-Regiments Nr. 82 in Göttingen.



